

**SULFATED POLYSACCHARIDE DS 4152 AND VASCULARIZATION INHIBITOR AND ANTITUMOR AGENT CONTAINING THE SAME**

Patent Number: JP63119500  
Publication date: 1988-05-24  
Inventor(s): INOUE KAZUKIYO; others: 03  
Applicant(s): DAI ICHI SEIYAKU CO LTD  
Requested Patent: JP63119500  
Application Number: JP19870125443 19870522  
Priority Number(s):  
IPC Classification: C07K15/14; A61K31/725; A61K37/02; C08B37/00; C12P19/04  
EC Classification:  
Equivalents: JP2544136B2

---

**Abstract**

---

**NEW MATERIAL:**A sulfated polysaccharide DS 4152 having the following physical and chemical properties. Molecular weight, 29,000+ or -3,000; elemental analysis (%), C 24.42-25.76, H 3.34-3.98, N 0.51-0.89, S 10.6-11.7, P 0.77-1.06; sugar content, 57+ or -3; protein content, 1+ or -0.5; specific rotation,  $[\alpha]_D^{25} = -37+$  or  $-1$  deg. (0.5% aqueous solution); main IR absorption band, 1,240, 840 (shoulder), 810 ( $\text{cm}^{-1}$ ; KBr); solubility, easily soluble in water and almost insoluble in organic solvents such as ether, benzene, chloroform, methanol, ethanol, etc.; pH, 6-8 (3% aqueous solution); etc.

**USE:**A vascularization inhibitor and antitumor agent. The activity can be promoted when combined with a steroid drug.

**PREPARATION:**For example, pyrogenic substance, etc., having a molecular weight of  $\geq 15 \times 10^4$  are removed by a proper molecular weight fractionation method from DF 4639 separated from a cultured product of *Arthrobacter* sp. AT (FERM P-5255).

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

1988

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-119500

⑬ Int. Cl.

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)5月24日

C 07 K 15/14  
A 61 K 31/725ABL  
ABY

8318-4H

7252-4C ※審査請求 未請求 発明の数 5 (全13頁)

⑮ 発明の名称 硫酸化多糖体D S 4152並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤

⑯ 特 願 昭62-125443

⑰ 出 願 昭62(1987)5月22日

優先権主張 ⑱ 昭61(1986)5月23日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭61-118847

㉑ 発 明 者 井 上 和 弘 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉒ 発 明 者 田 中 紀 子 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉓ 発 明 者 是 永 博 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

㉔ 出 願 人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

㉕ 代 理 人 弁理士 有賀 三幸 外2名

最終頁に続く

明 細 書

ガラクトース環を)

## 1. 発明の名称

蛋白含量(%) :  $1 \pm 0.5$  (ローリー・フォ

硫酸化多糖体DS 4152 並びにこれを含有する血管新生抑制剤及び抗腫瘍剤

リン酸、牛血清アルブミン標準)

## 2. 特許請求の範囲

(4) 比旋光度

1. ナトリウム塩として下記の物理化学的性質を有する硫酸化多糖体DS 4152。

 $(\alpha)_D^{25} -37^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (0.5%水溶液)

(1) 分子量(ゲルろ過法による)

(5) 赤外線吸収スペクトルにおける主要吸収帯

1240, 840(肩), 810( $\text{cm}^{-1}$ ; KBr)22000 $\pm$ 3000

(6) 溶解性

(2) 元素分析値

水に易溶。エーテル、ベンゼン、クロロホルム、メタノール、エタノール等の有機溶媒

C 24.42~25.76% H 3.34~3.98%

には殆ど不溶。

N 0.51~0.89% S 1.06~1.17%

P 0.77~1.06%

(7) 显色反応

(3) 糖および蛋白質の含量

フェノール-硫酸、アンスロン-反応、ビ

糖含量(%) :  $57 \pm 3$  (フェノール-硫酸法、

ムレフト反応およびローリー・フォリン反応

( 農林上の利用分野 )

本剤等は、新法を改良した多量体 08 4102 並びにこれを有効成分として含有する血管新生剤製剤及び抗腫瘍薬用並びにこれと更にマブロピノールを含有する血管新生剤製剤及び抗腫瘍剤に関する。

水○服用法は、同成分の血を併せて服用。  
 2. 同成分多量に0.8 4152と、スチロイド剤  
 とその成分として含有する抗腫瘍剤。

図加水分解物のアミノ酸分析による分析

०५५३० :

第 10 号 'X-1668-0' 'X-247-0' 'X-1668-0' 'X-247-0'

**° ॐ नमो भगवते वासुदेवाय**

又、同様に、水素酸の電離も、その電解質の性質に依る。カルボニク

1. リューナー性脳膜炎、米島元脳膜炎に有効な特種菌  
 腦膜炎球菌、米島元脳膜炎に有効な特種菌  
 2. リューナー性脳膜炎、増殖性脳膜炎、乾癩、  
 腦膜炎球菌、米島元脳膜炎に有効な特種菌  
 3. 脳膿化多核体 D3 4102 を有効成分として  
 含有する抗癩菌劑。  
 4. 脳膿化多核体 D3 4102 と、スチロイド剤  
 とを有効成分として含有する血管新生抑制劑。  
 5. スチロイド抗癩質コンチ：17 項、臭体ホ  
 ルモン類、エキストラクツ及びプロモスチ  
 ンから選ばれたものである特種精米の細菌系  
 6. 項記載の血管新生抑制劑。

2. 國際化學雜誌 1952 年第 2 卷 272 頁

それ出した。  
天智朝は、上記の如く至くものであり、  
その目的は、新羅を保護化多羅休の如く  
に置かせるものである。

○ 著「新中華書局」の編輯部

AT 29-257, FBI, 10-1-68

高次分子量分置法、例えばゲルろ過法や限外ろ過法、アルコール浸透法で検くことによつ

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

また、国外に居住する者（例として Ausländer）

♪ (parallel) ソフトに上げて加圧 (0.5 ~ 0.9 MPa) 調整し、過流量は 0.8 ~ 4.152 L/min として調めればよい。使用液量は、水 = 2.5 L

63-119500 (4)



用、鼠用、在村用、並用等が挙げられる。

本製剤の血管新生抑制剤が0.3 4152とス

ポロイノ用とを含有するものである場合、こ

れらそれぞれ別個に上記第四の製剤に別個

して混合使用すること、あるいは別成分

を含有する製剤として調製化することもある。

本製剤の血管新生抑制剤は、特異的、効果

的、鼠口、鼠下、直腸用、結腸用または鼠腹

腔内投与することができる。その投与量

は、成人の鼠口一日量で、0.3 4152として

1~2000mg程度であり、スチロロイノ用で10

mg程度、スチロノ用、鼠口スチロイノ用で10

~1000mg、鼠口300~600mg程度で、

調製して用いることができる。その

スチロイノ用では100~1200mg程度

その調製法、スチロイノ用が挙げられる。

さらにスチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

その調製法、スチロイノ用が挙げられる。

さらにスチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

は、スチロイノ用、スチロイノ用、スチロイノ用

第 1 圖、乙國之出口貿易額、及丙國之進口貿易額

6-8 附錄 2 (b)

08 4152	01	LO	73	00
07 4039	02	LO	73	00
08 分	02	LO	09	00

222

° ५७ ॥ ५५ ५ (५)

ಪುಟ ೦೪ ರಿಂದ ೦೫ : 'ಮನುಷ್ಯಕೃಷಿ'ಯಿಂದ

90718971-で分析した。また、炭酸

842771-6742-16746328

分府にトキオ交響楽団で演奏知照した後、常

以 100 克定額中 100 克 25 號加木

**第 二 章**

(9) 864-1, 864-2, 864-3, 864-4

東京府立第一高等女子学校

4182 の場合と同様に処理して、5 成分を

୧୦୦୫୩ (୧୦୦୫୩) ଗଣନା ୧୫/୧୧/୯୯

697436-227-262.4422

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

• 483 •

1952年10月27日(日)

[illegible]

121 '4-182 '4-18280831

2. 'ਅਭਿਮਤ' ਅਤੇ 'ਅਭਿਮਤ' 'ਅਭਿਮਤ' ਅਤੇ 'ਅਭਿਮਤ'.

07-1820000123456789

1950年10月1日

て置かれた。後、同様に、

1. 1900年1月1日 (1900年1月1日) 星期五

— 8 x 10' 〇 國田大藏出 9 月 2 日 〇

分士番( 番附ノイナカノ ) 番士

(第 1 册) 第 1 号 第 1 号 第 1 号 (1)

° 4 2 7

2025年10月27日

1957年12月25日

11743 63-113500 (7)

	(1)	(2)	(3)	(4)
08 4162	56	11.1	1.1	086
07 4839	54	10.8	1.3	086
R 部分	42	7.9	2.6	072

(1) 7=1-ル-既取法(799ト一ス換算)

1953年10月16日（C.A. Antropology）

११५

(3) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12-13-14-15-16-17-18-19-20-21-22-23-24-25-26-27-28-29-30-31-32-33-34-35-36-37-38-39-40-41-42-43-44-45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72-73-74-75-76-77-78-79-80-81-82-83-84-85-86-87-88-89-90-91-92-93-94-95-96-97-98-99-100-101-102-103-104-105-106-107-108-109-110-111-112-113-114-115-116-117-118-119-120-121-122-123-124-125-126-127-128-129-130-131-132-133-134-135-136-137-138-139-140-141-142-143-144-145-146-147-148-149-150-151-152-153-154-155-156-157-158-159-160-161-162-163-164-165-166-167-168-169-170-171-172-173-174-175-176-177-178-179-180-181-182-183-184-185-186-187-188-189-190-191-192-193-194-195-196-197-198-199-200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210-211-212-213-214-215-216-217-218-219-220-221-222-223-224-225-226-227-228-229-230-231-232-233-234-235-236-237-238-239-240-241-242-243-244-245-246-247-248-249-250-251-252-253-254-255-256-257-258-259-260-261-262-263-264-265-266-267-268-269-270-271-272-273-274-275-276-277-278-279-280-281-282-283-284-285-286-287-288-289-290-291-292-293-294-295-296-297-298-299-300-301-302-303-304-305-306-307-308-309-310-311-312-313-314-315-316-317-318-319-320-321-322-323-324-325-326-327-328-329-330-331-332-333-334-335-336-337-338-339-340-341-342-343-344-345-346-347-348-349-350-351-352-353-354-355-356-357-358-359-360-361-362-363-364-365-366-367-368-369-370-371-372-373-374-375-376-377-378-379-380-381-382-383-384-385-386-387-388-389-390-391-392-393-394-395-396-397-398-399-400-401-402-403-404-405-406-407-408-409-410-411-412-413-414-415-416-417-418-419-420-421-422-423-424-425-426-427-428-429-430-431-432-433-434-435-436-437-438-439-440-441-442-443-444-445-446-447-448-449-450-451-452-453-454-455-456-457-458-459-460-461-462-463-464-465-466-467-468-469-470-471-472-473-474-475-476-477-478-479-480-481-482-483-484-485-486-487-488-489-490-491-492-493-494-495-496-497-498-499-500-501-502-503-504-505-506-507-508-509-510-511-512-513-514-515-516-517-518-519-520-521-522-523-524-525-526-527-528-529-530-531-532-533-534-535-536-537-538-539-540-541-542-543-544-545-546-547-548-549-550-551-552-553-554-555-556-557-558-559-560-561-562-563-564-565-566-567-568-569-570-571-572-573-574-575-576-577-578-579-580-581-582-583-584-585-586-587-588-589-590-591-592-593-594-595-596-597-598-599-600-601-602-603-604-605-606-607-608-609-610-611-612-613-614-615-616-617-618-619-620-621-622-623-624-625-626-627-628-629-630-631-632-633-634-635-636-637-638-639-640-641-642-643-644-645-646-647-648-649-650-651-652-653-654-655-656-657-658-659-660-661-662-663-664-665-666-667-668-669-670-671-672-673-674-675-676-677-678-679-680-681-682-683-684-685-686-687-688-689-690-691-692-693-694-695-696-697-698-699-700-701-702-703-704-705-706-707-708-709-710-711-712-713-714-715-716-717-718-719-720-721-722-723-724-725-726-727-728-729-730-731-732-733-734-735-736-737-738-739-740-741-742-743-744-745-746-747-748-749-750-751-752-753-754-755-756-757-758-759-760-761-762-763-764-765-766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783-784-785-786-787-788-789-790-791-792-793-794-795-796-797-798-799-800-801-802-803-804-805-806-807-808-809-810-811-812-813-814-815-816-817-818-819-820-821-822-823-824-825-826-827-828-829-830-831-832-833-834-835-836-837-838-839-840-841-842-843-844-845-846-847-848-849-850-851-852-853-854-855-856-857-858-859-860-861-862-863-864-865-866-867-868-869-870-871-872-873-874-875-876-877-878-879-880-881-882-883-884-885-886-887-888-889-890-891-892-893-894-895-896-897-898-899-900-901-902-903-904-905-906-907-908-909-910-911-912-913-914-915-916-917-918-919-920-921-922-923-924-925-926-927-928-929-930-931-932-933-934-935-936-937-938-939-940-941-942-943-944-945-946-947-948-949-950-951-952-953-954-955-956-957-958-959-960-961-962-963-964-965-966-967-968-969-970-971-972-973-974-975-976-977-978-979-980-981-982-983-984-985-986-987-988-989-990-991-992-993-994-995-996-997-998-999-1000-1001-1002-1003-1004-1005-1006-1007-1008-1009-1010-1011-1012-1013-1014-1015-1016-1017-1018-1019-1020-1021-1022-1023-1024-1025-1026-1027-1028-1029-1030-1031-1032-1033-1034-1035-1036-1037-1038-1039-1

( )

38.1756(1956)(K250



機 体	用 量 $\frac{mg}{100g}$	体 積 上 升 度 $\%$					特 定 $\%$
		個 別	計				
DE 4182	78	0.20	0.10	0.15	0.45	-	
	375	0.20	0.60	0.20	0.90	-	
DF 4030	15	1.05	1.25	1.40	4.20	+	
	75	1.40	2.00	1.80	5.20	+	
	15	1.80	1.40	2.20	5.50	+	
U 面分	75	1.80	1.75	2.65	6.20	+	

(1) 0.2 4152 の急激な変化 (7.5%、静圧) は、  
10.0 412000 時/℃ 以上である。

実験例 1 (例)

0.2 4039 (0.0%) を 300.0℃ の水 - エ  
ノール (10:3) 溶液に溶解し、1010  
度 (4.18 cal, 7.5% 比熱) を用いて、定  
速に加熱 (1.5 cal/°C) し、室温で瓶外に  
置いた。上記溶液を追加しながら迅速攪拌が  
行われ、約 3.7 となるまで冷却した。迅速攪拌の過程で  
(約 50.0%) に 100.0 時の冷却がトリップを  
加えて溶解した。その後、逐分溶解により得られ  
る上清を約 500.0 cal/°C ノール中へ保持し下  
清とした。生成した沈澱を減圧 (90% エノ  
ール、エノール - ノール、7.5% の濃度) した。沈  
澱を減圧 (0.5%、5 時間) して 0.2 4152

(B) 005671-39 2444

特開 63-119500 (9)

の白色粉末 33% を得た。

このものの物理化学的性質は、次に示す如く、  
蛋白、S 及び P の含量を除き、実施例 1 (A) の  
DS 4152 と同一であつた。

糖含量 58%

S 含量 11.3%

蛋白含量 0.9%

P 含量 0.92%

高濃アルブミンクロマトグラムを第 4 図に示す  
(0.3000 M カラム、0.1 M 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5)、0.8 ml/分)。

実施例 2

局所投与鼠血管新生阻止試験 (直接法) :

局所を用い、タイラーとフォータマン

(Nature 297:307, (1982)) の方法を一

べた。ステロイドとしては、酢酸コルチゾン  
を 0.5 mg/局所 (血管新生に影響のない量) 用いた。また、比較として、DP 4639  
及び E 成分についてもその活性を調べた。こ  
の結果を第 5 表に示す。

第 5 表

50% 血管新生阻止量 (ID<sub>50</sub> 値)

	DS 4152	DP 4639	E 成分
ID <sub>50</sub> 値 (mg/局所)	3	30	600

実施例 4

実施例 2 と同様な方法で、各種ステロイド  
と DS 4152 の併用による ID<sub>50</sub> 値の変化を検  
討した。この結果、種々のステロイドに 10

倍改良した以下の方法で行つた。

局 (ノーランクロス) の 4~5 日経受後  
の投与鼠に、生理食塩水で溶解した DS 4152  
又はヘパリンを添加し、37℃ で培養した。

高濃アルブミンクロマトグラムを第 4 図に示す  
(0.3000 M カラム、0.1 M 酢酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5)、0.8 ml/分)。

この結果、本発明の DS 4152 の ID<sub>50</sub> 値  
は、1.60 mg/局所であつた。これに対し、ヘパ  
リンは、100 mg/局所でも作用を示さなかつた。

実施例 3

局所投与鼠血管新生阻止試験 (直接法) :

実施例 2 と同様な方法で、ステロイドと

DS 4152 を併用した場合の効果について調

べた。DS 4152 を加えれば、それぞれの局  
所投与鼠血管新生阻止活性が 1.6~100 倍  
に増加することが明らかとなつた (第 6 表)。

第 6 表

ステロイド	ID <sub>50</sub> 値 (mg/局所)	
	単 独	DS 4152 (増加) と併用 (倍率)
コルチゾンアセテート	120	0.17 (71 倍)
ハイドロコルチゾン	110	0.16 (69)
プレドニゾン	130	0.08 (163)
6α-メチルプレドニゾン	115	0.03 (383)
メチルプレドニゾン	0.80	0.05 (160)
テトラヒドロ	100	0.01 (1000)
プロゲステロン	102	0.49 (21)
メトキシプロゲステロンアセテート	112	0.42 (27)
17β-エストラジオール	196	0.28 (70)
フルオキシメチステロン	124	0.12 (103)
5α-アンドロステロン	232	0.29 (8)

実験例5

血管新生阻止作用 (0.0100 度) :

DS 4152 を生理食塩水に溶解し、ICR系

雄マウスに皮下注射し、6週

間後に血液を採取した。0.313% Evans

ナトリウムで染色を阻止し、血清法と同様に

5日経受待後血清に添加し、2日以内に

定した。その結果を第7表に示す。

第7表

投与量 (μg/μl)	血管新生阻止率 (%)	雌口	雄口	雌下	雄下
3	-5.9	30	300	3	30
		24.4	62.7		1.6
					37.8
					6.1

実験例6

血管新生抑制作用が認められた。

その結果から明らかに、用量依存的

119500 (10)

第8表

投与量-1 DS 4152	雌口	雄口	雌下	雄下
0.4039	0.22%	0.27%	0.22%	0.27%
	0.22%	0.27%	0.22%	0.27%
	0.22%	0.27%	0.22%	0.27%

雄マウスで染色を阻止し、これを血清法

と同様に5日経受待後血清に添加し、2日以内に

ICR系雄新生成に及ぼす効果を確認した。結果は、

同量の生理食塩水を注射したマウスと、

6週間経過後の血液を加えた場合の血清法

の血清法と対照とし、阻止百分率を示した。

この結果は第9表の通りである。

実験例7

血管新生阻止作用 (0.0100 度) :

ICR系雄マウスに、生理食塩水に溶解した

DS 4152 を皮下注射した。マウスは、

DS 4152 と共に2日は単独で、生理食塩水

に溶解して皮下注射した。その結果は、

投与6週間後に採血し、0.313% Evans

**310K**

材料名	种	炭化性	炭化量(%) <sup>(a)</sup>	炭化率 <sup>(b)</sup> (%)
		( $^{\circ}\text{C}/\text{h}$ )		
MS070	片炭种	0	230±10 (100)	0
	08-4102 炭片炭	30	080±100 (37)	33

(i) 移動 2、1 日目〇平均価格を算出する標準偏差、(j) 1973 年平均重量〇割合。

(1) 生計費として、 $\frac{1}{2}$  の生活費を以て、 $100$

6422

✿ 結 語 ✿

沈没原因は、

21024

[illegible]

**S M N X**

： 請 再 審 查

気候調査表：  
 $57.1 \div 0.5 = 114.2$  度、 $114.2 \times 0.5 = 57.1$  度、 $57.1 \times 0.5 = 28.55$  度、 $28.55 \times 0.5 = 14.275$  度、 $14.275 \times 0.5 = 7.1375$  度、 $7.1375 \times 0.5 = 3.56875$  度、 $3.56875 \times 0.5 = 1.784375$  度、 $1.784375 \times 0.5 = 0.8921875$  度、 $0.8921875 \times 0.5 = 0.44609375$  度、 $0.44609375 \times 0.5 = 0.223046875$  度、 $0.223046875 \times 0.5 = 0.1115234375$  度、 $0.1115234375 \times 0.5 = 0.05576171875$  度、 $0.05576171875 \times 0.5 = 0.027880859375$  度、 $0.027880859375 \times 0.5 = 0.0139404296875$  度、 $0.0139404296875 \times 0.5 = 0.00697021484375$  度、 $0.00697021484375 \times 0.5 = 0.003485107421875$  度、 $0.003485107421875 \times 0.5 = 0.0017425537109375$  度、 $0.0017425537109375 \times 0.5 = 0.00087127685546875$  度、 $0.00087127685546875 \times 0.5 = 0.000435638427734375$  度、 $0.000435638427734375 \times 0.5 = 0.0002178192138671875$  度、 $0.0002178192138671875 \times 0.5 = 0.00010890960693359375$  度、 $0.00010890960693359375 \times 0.5 = 5.4454803466796875 \times 10^{-5}$  度、 $5.4454803466796875 \times 10^{-5} \times 0.5 = 2.72274017333984375 \times 10^{-5}$  度、 $2.72274017333984375 \times 10^{-5} \times 0.5 = 1.361370086669921875 \times 10^{-5}$  度、 $1.361370086669921875 \times 10^{-5} \times 0.5 = 6.806850433349609375 \times 10^{-6}$  度、 $6.806850433349609375 \times 10^{-6} \times 0.5 = 3.4034252166748046875 \times 10^{-6}$  度、 $3.4034252166748046875 \times 10^{-6} \times 0.5 = 1.70171260833740234375 \times 10^{-6}$  度、 $1.70171260833740234375 \times 10^{-6} \times 0.5 = 8.50856304168701171875 \times 10^{-7}$  度、 $8.50856304168701171875 \times 10^{-7} \times 0.5 = 4.254281520843505859375 \times 10^{-7}$  度、 $4.254281520843505859375 \times 10^{-7} \times 0.5 = 2.1271407604217529296875 \times 10^{-7}$  度、 $2.1271407604217529296875 \times 10^{-7} \times 0.5 = 1.06357038021087646484375 \times 10^{-7}$  度、 $1.06357038021087646484375 \times 10^{-7} \times 0.5 = 5.31785190105438232421875 \times 10^{-8}$  度、 $5.31785190105438232421875 \times 10^{-8} \times 0.5 = 2.658925950527191162109375 \times 10^{-8}$  度、 $2.658925950527191162109375 \times 10^{-8} \times 0.5 = 1.3294629752635955810546875 \times 10^{-8}$  度、 $1.3294629752635955810546875 \times 10^{-8} \times 0.5 = 6.6473148763179779052734375 \times 10^{-9}$  度、 $6.6473148763179779052734375 \times 10^{-9} \times 0.5 = 3.32365743815898895263671875 \times 10^{-9}$  度、 $3.32365743815898895263671875 \times 10^{-9} \times 0.5 = 1.661828719079494476318359375 \times 10^{-9}$  度、 $1.661828719079494476318359375 \times 10^{-9} \times 0.5 = 8.309143595397472381591796875 \times 10^{-10}$  度、 $8.309143595397472381591796875 \times 10^{-10} \times 0.5 = 4.1545717976987361907958984375 \times 10^{-10}$  度、 $4.1545717976987361907958984375 \times 10^{-10} \times 0.5 = 2.07728589884936809539794921875 \times 10^{-10}$  度、 $2.07728589884936809539794921875 \times 10^{-10} \times 0.5 = 1.038642949424684047698974609375 \times 10^{-10}$  度、 $1.038642949424684047698974609375 \times 10^{-10} \times 0.5 = 5.193214747123420238494487046875 \times 10^{-11}$  度、 $5.193214747123420238494487046875 \times 10^{-11} \times 0.5 = 2.5966073735617101192472435234375 \times 10^{-11}$  度、 $2.5966073735617101192472435234375 \times 10^{-11} \times 0.5 = 1.29830368678085505962362176171875 \times 10^{-11}$  度、 $1.29830368678085505962362176171875 \times 10^{-11} \times 0.5 = 6.49151843390427529811810880859375 \times 10^{-12}$  度、 $6.49151843390427529811810880859375 \times 10^{-12} \times 0.5 = 3.245759216952137649059054404296875 \times 10^{-12}$  度、 $3.245759216952137649059054404296875 \times 10^{-12} \times 0.5 = 1.6228796084760688245295272021484375 \times 10^{-12}$  度、 $1.6228796084760688245295272021484375 \times 10^{-12} \times 0.5 = 8.1143980423803441226476360107421875 \times 10^{-13}$  度、 $8.1143980423803441226476360107421875 \times 10^{-13} \times 0.5 = 4.05719902119017206132381800537109375 \times 10^{-13}$  度、 $4.05719902119017206132381800537109375 \times 10^{-13} \times 0.5 = 2.028599510595086030661909002685546875 \times 10^{-13}$  度、 $2.028599510595086030661909002685546875 \times 10^{-13} \times 0.5 = 1.0142997552975430153309545013427734375 \times 10^{-13}$  度、 $1.0142997552975430153309545013427734375 \times 10^{-13} \times 0.5 = 5.0714987764877150766547725067138671875 \times 10^{-14}$  度、 $5.0714987764877150766547725067138671875 \times 10^{-14} \times 0.5 = 2.53574938824385753832738625335693359375 \times 10^{-14}$  度、 $2.53574938824385753832738625335693359375 \times 10^{-14} \times 0.5 = 1.267874694121928769163693126678466796875 \times 10^{-14}$  度、 $1.267874694121928769163693126678466796875 \times 10^{-14} \times 0.5 = 6.339373470609643845818465633392333984375 \times 10^{-15}$  度、 $6.339373470609643845818465633392333984375 \times 10^{-15} \times 0.5 = 3.1696867353048219229092328166961669921875 \times$

७५८

0 1 6 2 2

1474-3-119500 (12)

2 1 1 2

[illegible]

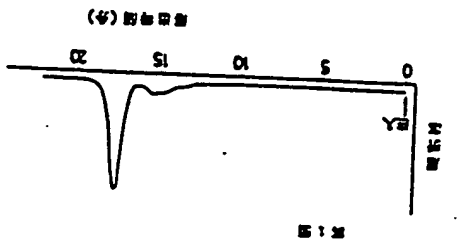
○ 読者として謝する。

2 1 2

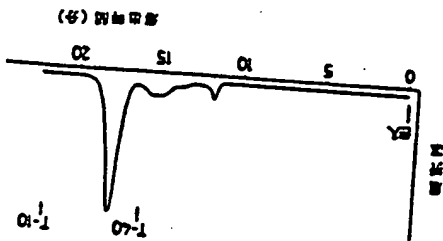
： 附 錄

[illegible][illegible]

८ १३

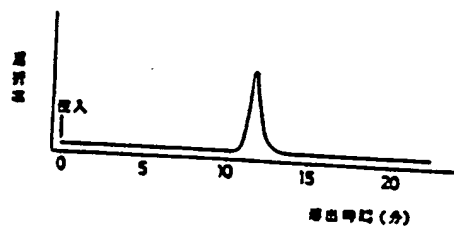


**5 : 2**

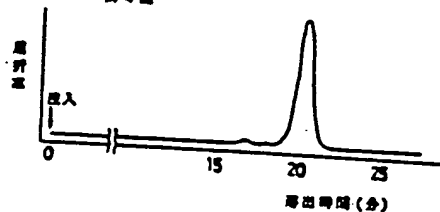


228

第3図



第4図



第1頁の続き

④Int.Cl.:

A 61 K 31/725

37/02

C 08 B 37/08

C 12 P 19/04

//(A 61 K 31/725-31:56)

識別記号

ADU

ABE

庁内整理番号

8615-4C

6779-4C

C-8515-4B

7252-4C

発明者 小河 秀正

〒104

東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内